



SUOMI-FINLAND

(FI)

Jäts 28.8. 1995
 Patentti- ja rekisterihallitus
 Pat nt- och registerstyrelsen

(11) (21) Patenttihakemus - Patentansökan 923561

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61L 27/00, C 03C 4/00, 3/097, 13/00

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 07.08.92

(24) Alkupäivä - Löpdag 04.02.91

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 07.08.92 —

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/EP91/00201

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

08.02.90 IT 67096/90 P

(71) Hakija - Sökande

1. S.E.I.P.I. Societa Esportazione Importazione Prodotti Industriali S.p.A., Via Garibaldi 69,
 20071 Casalpusterlengo (MI), Italia, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Vita Finzi Zalman, Emilio, Italia, (IT)
 2. Locardi, Bruno, Viale S. Marco 100/G, 30175 Venezia Mestre (VE), Italia, (IT)
 3. Gabbi, Carlo, Via Cima Palone 16, 43100 Parma, Italia, (IT)
 4. Tranquilli Leali, Paolo, Via Giovanni Barracco 12, 00162 Roma, Italia, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Bioaktiivinen lasikoostumus luuistutteen varten, siitä valmistettuja filamentteja ja valmistusmenetelmä.
 Bioaktiv glaskomposition för benimplantat, filament framställda därav och framställningsförfarande

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee bioaktiivista lasikoostumusta luuistutteen varten, joka seuraa-
 vina likimääräisinä painoprosentteina sisältää seuraavia oksideja: SiO₂ 40 - 55 %; P₂O₅ 5 - 8 %; CaO (MgO) 20 - 40 %; Na₂O (K₂O) 20 - 30 %. Koostumus voidaan pieninä filamenteiksi muuttumatta keraamiseksi lisäämällä yhteensä enintään 9 paino-% K₂O:ta ja Al₂O₃:a ja Al₂O₃:n prosentuaalinen pitoisuus on 0,5 - 2,5 %. Näin saatua filamentteja voidaan käyttää tuotteiden valmistamiseksi luuistutteen varten filamenttikimppujen, harsokankaiden, verkkojen tai muiden kudosten, huopien, "pumpulien" ja vastaavien muodossa. Filamentit voidaan pieninä jauhehiukkasiksi levitettäväksi mm. lasikoostumuksesta muodostuvana pinnoitekerroksena pysyväälle metalliproteesille.

Uppfinningen avser en bioaktiv, glasartad komposition för benimplantation och den inkluderar nedanstående, ungefärliga viktprocenttal av följande oxider: SiO₂ från 40 till 55 %; P₂O₅ från 5 till 8 %; CaO (MgO) från 20 till 40 %; Na₂O (K₂O) från 20 till 30 %. Kompositionen kan reduceras till filament utan att bli keramisk genom tillsättning av totalt högst 9 vikt-% K₂O och Al₂O₃, varvid procenten Al₂O₃ är från 0,5 % till 2,5 %. De därvid erhållna filamenten kan användas för framställning av produkter för benimplantation i form av filamentknippen, gasbinda, nät eller andra tyger, filter, "förbandsbomull" och liknande. Filamenten kan reduceras i storlek till pulverpartiklar för att bl.a. anbringa ett beläggningsskikt av den glasartade kompositionen på en permanent protes av metall.

Bioaktiivinen lasikoostumus luuistutuksia varten, siitä valmistettuja filamentteja ja valmistusmenetelmä

5 Käsiteltävänä oleva keksintö koskee patenttivaatimuksen 1 johdannon mukaisia ns. bioaktiivisia lasikoostumuksia eli laseja luuistutuksia varten.

Tämän tapaiset lasit ovat olleet tutkimuksen kohteena 70-luvulta lähtien ja niitä on kuvannut Larry L. Hench artikkelissa nimeltä "Ceramic Implants for Humans" 10 aikakauslehdessä ADVANCED CERAMIC MATERIALS, vol. 1, nro 4, 1986, s. 306 - 310 ja 324.

Tällaisten tunnettujen lasien esimerkkejä löytyy patenteista FR 2 243 915; US 4 159 358; US 4 171 544; US 4 234 972; GB 2 080 281; DE 3 248 649; EP 0 145 210; EP 0 15 154 513.

Sen lisäksi, että nämä tunnetut lasit ovat biologisesti yhteensopivia, ne ovat myös biologisesti hajoavia alla selitetyn vuorovaikutusmekanismin avulla.

Kun ko. tyyppinen lasi saatetaan kosketukseen ihmis- ja eläinkehon soluvälinesteiden kanssa, siitä syntyy 20 geeli, jonka ionikoostumus on samantapainen kuin luonnossa luun uudelleenmuotoutumisprosessissa havaitussa luutumisrajapinnassa. Niinpä näin muodostuneelle geelille tunnusomaisia ovat osteoblastit, jotka toimivat osteoidimatriisin kiinnittymismatriisinä. Kollageenifibrillien, matriisin mukopolysakkaridien ja geelin vuorovaikutukselle 25 tunnusomaista on hydroksyyliapatiittikiteiden saostuminen, mikä mahdollistaa stabiilin sidoksen syntymisen lasin ja vastalisätyn luumatriisin välille.

30 Monissa tapauksissa on toivottavaa, että lasi-istute hajoaa siinä määrin että se häviää täysin luun vähitellen muodostuessa uudelleen ja/tai muotoutuu uudelleen ja antaa tilaa luulle.

Suoritetuista kokeista on havaittu, että tämä ei tapahdu täysin yllä kuvatuilla tunnetuilla bioaktiivisilla laseilla. Näitä laseja ei voida pieniä filamenteiksi vetämällä ne suulakkeen läpi lähtien sulasta lasihauteesta eli

5 yritettäessä vetää niistä filamentteja ne muuttuvat keraamisiksi poistuessaan suulakkeesta ja niistä syntyy hauras tuote, jonka ominaisuudet poikkeavat varsin paljon ominaisuuksista, jotka ovat välttämättömiä biologisesti hajoa-

10 valle lasifilamentille tai -kuidulle.

Tästä syystä ainoa tapa käyttää näitä tunnettuja laseja proteesi-istutteina on hienontaa ne jauheeksi. Useimmissa sovellutuksissa puuttuvat kohdat luussa korvataan tällä jauheella, josta tehdään tahna sideaineen avulla. Jauhehiukkaset eivät kuitenkaan ole läheskään ta-

15 sakokoisia ja muoto on epäsäännöllinen siten, että koko vaihtelee muutamasta mikronista satoihin mikroneihin. Hiukkaskokojakauman vuoksi pienimmistä hiukkasista useimmat absorboituvat täysin luun uudelleenmuodostumisprosessin aikana ja suurimmat hiukkaset eivät absorboidu tai

20 hajoa ja synnyttävät siten uudelleenmuodostuneessa luussa haitallisia lasisulkeumia, mikä puolestaan johtaa epäjätkuvuuteen. Erikokoisten hiukkasten mielivaltainen sijainti saa luukuidut kasvamaan vastaavasti mielivaltaiseksi rakenteeksi. Luun mekaanisen lujuuden kannalta on toivot-

25 tavaa, että kuidut muodostuvat uudelleen säännölliseksi rakenteeksi.

Määrätyissä sovellutuksissa jauheen käyttö proteesi-istutteessa on jopa vaarallista, koska veri voi toisaalta muodostaa eräänlaisen seoksen jauheen kanssa, jol-

30 loin seoksesta muodostuu sulku luun kasvulle, ja jauhehiukkaset voivat toisaalta joutua verivirtaan ja aiheuttaa trombooseja.

Käsiteltävänä olevaan keksintöön johtaneena ensijaisena ongelmana on ollut lasin aikaansaaminen, jota

voidaan käyttää luuistutteen valmistuksessa ilman yllä mainittuja varjopuolia.

Tämä ongelma on käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti ratkaistu lasikoostumuksella määriteltynä olennaisesti patenttivaatimuksen 1 johdannossa.

Keksintö koskee myös filamentteja tai kuituja, jotka saadaan vetämällä mainitusta lasikoostumuksesta, mainituista filamenteista saatuja tuotteita ja menetelmää mainittujen filamenttien valmistamiseksi.

Kokeellisesti on havaittu, että sekä K_2O :lla että Al_2O_3 :lla on kyky suojata lasikoostumusta keramisoitumiselta pitämällä se amorfisessa tilassa filamenttien vetämisen aikana. Amorfinen tila säilyy tämän jälkeen filamenttien koko eliniän.

K_2O :n mukanaolo bioaktiivisessa lasikoostumuksessa edistää bioaktiivisuutta. Tässäkin suhteessa K_2O korvaa edullisella Na_2O :n potilaiden istutteisissa, jotka potevat verenvainetta tai voivat altistua sille.

Mutta K_2O -määrän kasvaessa lasikoostumus liukenee yhä paremmin veteen. Tämä merkitsee sitä, että lasikoostumus, jonka K_2O -pitoisuus on liian suuri pehmenee tai muuttuu jopa geeliksi säilytettäessä sitä normaaleissa ympäristöolosuhteissa, koska K_2O hydrolysoituu vuorovai-
kutuksessa ympäristöilman kosteuden kanssa. Niinpä lasikoostumuksista saatuja filamentteja, joiden K_2O -pitoisuus on liian suuri, voidaan varastoida ja käsitellä, esim. kutoa, vain täysin kuivassa ilmakehässä, mikä on teollisesti täysin mahdotonta toteuttaa.

K_2O :n haitallisia vaikutuksia voidaan menestyksellisesti lievittää lisäämällä Al_2O_3 :a lasikoostumukseen. Mutta Al_2O_3 -määrän kasvun varjopuolena on koostumuksen reaktiivisuuden eli luukudosaffiniteetin heikkeneminen.

On havaittu, että lasikoostumus, jossa K_2O :n ja Al_2O_3 :n osuudet ovat patenttivaatimuksista ilmenevillä alueilla, toimii hyvin sikäli, että se estää täysin vedet-

tyjen filamenttien keramisoitumisen ja säilyttää täysin niiden luukudosaffiniteetin.

Patenteissa FR 2 243 915; GB 2 080 281; DE 3 248 649 ja EP 0 145 210 julkistetaan kaikissa bioaktiivisia lasikoostumuksia, jotka sisältävät K_2O :ta epämääräisinä pitoisuuksina nollasta (0,4 %:sta patentissa FR 2 243 915) 20 %:iin. Näissä asiakirjoissa ei opeteta K_2O :n käyttöä keramisoitumisen estoaineena. Sekä patentissa GB 2 080 281 että US 4 708 652 julkistetaan bioaktiivisia lasikoostumuksia, jotka sisältävät epämääräisiä määriä nollasta 8 %:iin Al_2O_3 + ZrO_2 + Nb_2O_5 :ttä. Al_2O_3 :n osuutta ei ole mainittu. Näissä asiakirjoissa Al_2O_3 , ZrO_2 ja Nb_2O_5 on kuvattu bioaktiivisuuteen vaikuttavina reaktion säätöaineina. Toisaalta tiedetään, että Al_2O_3 , ZrO_2 ja Nb_2O_5 ovat bioaktiivisuuden estoaineita. Lisäksi patenteissa GB 2 080 281 ja US 4 708 652 julkistettut, Al_2O_3 :a epämääräisiä määriä sisältävät koostumukset ovat pääasiassa keraamista tyyppiä. Näissä asiakirjoissa ei toisin sanoen opeteta Al_2O_3 :n käyttöä keramisoitumisen estoaineina.

Keksinnön mukaisesti on mahdollista valmistaa filamentteja tai kuituja, joiden halkaisija on jopa luokkaa 10 - 50 mikronia. Tällaisista filamenteista tai kuiduista voidaan saada tuotteita kuten kuitukimppuja, kudoksia, erityisesti harsokankaita ja verkkoja, huopia ja "pumpuleita" ja myös revityistä filamenteista valmistettuja hiukkasmuotoisia tuotteita ja filamentteja jauhamalla valmistettuja jauheita.

Patenttivaadittua, lasikoostumuksesta valmistettua filamentti- tai kuitukimppua voidaan käyttää istutteenä työnnettynä vaurioituneeseen luuhun siten, että filamentit ovat orientoituneet suunnassa, joka on luukuitujen oletettu kasvusuunta, parantamaan luukuitujen säännöllistä kehitymistä, mikä on eduksi uudelleenmuodostuneen luun mekaaniselle lujuudelle.

Filamenttien tai kuitujen pieni halkaisija varmistaa niiden täydellisen hajoamisen eli täydellisen korvautumisen luukudoksella sen muodostuessa ja muotoutuessa vähitellen uudelleen.

5 Keksinnön lasifilamenteista valmistetut kudokset, erityisesti verkot ja harsokankaat, ja myös huovat ja "pumpulit" toimivat samalla tavoin kuin kuitukimput hajoamisen suhteen, mutta mahdollistavat luun kasvun suunnittelun monessa edullisessa suunnassa. Niinpä verkko tai
10 harsokangas voi stimuloida luukudosta muodostamaan verkko-
rakenne, joka on samantapainen kuin alkuperäisessä luukudoksessa.

Verkkoja ja harsokankaita voidaan käyttää siteiden muodossa, joilla sidotaan murtunut alue luusta.

15 Keksinnön mukaisesta lasikoostumuksesta valmistetut filamentit voidaan taittaa paloiksi tai pieniksi
lieriöiksi, joiden pituus ja halkaisija ovat samaa suuruusluokkaa. Voidaan esim. valmistaa lieriöitä, joiden halkaisija ja pituus ovat suunnilleen kaksikymmentä mik-
20 ronia.

Näin saatu hiukkasmuotoinen tuote, josta on mahdollisesti valmistettu tahna sideaineen avulla, voidaan istuttaa sellaisenaan samojen tekniikkojen avulla, joilla tekniikan tason lasijauheet on istutettu, sillä erolla,
25 että vaurioitunut luu täytetään tasakokoisilla hiukkasilla. Tämä varmistaa istutteen hajoamisen ja täydellisen korvautumisen luukudoksella määrätyn ajan kuluttua. Tällainen käyttö on luonnollisesti oikeutettua vain siinä tapauksessa, että ei ole vaaraa verihyytymien muodostumisesta ja/tai jauhehiukkasten kulkeutumisesta vereen.
30

Keksinnön mukaisesta lasikoostumuksesta valmistettu hiukkasmuotoinen materiaali on kuitenkin tarkoitettu käytettäväksi edullisesti ainakin osittaisena päällysteenä levitettynä "plasmasuihku" -tekniikalla pysyvälle proteesille, joka on valmistettu esim. titaanista, parantamaan
35

sen kiinnittymistä ympäröivään luuhun, jolloin luukudos korvaa päällysteen vähitellen ja lopuksi täysin. Tällaisessa sovellutuksessa muodostuu tasalaatuisia ja homogeenia päällysteitä lasihiukkasten tasakokoisuuden ansiosta.

5 Tämä ei ole ollut mahdollista tunnetuilla, biologisesti yhteensopivilla lasijauheilla osaksi siitä syystä, että nämä tunnetut lasit muuttuvat keraamisiksi levitettäessä ne suihkuttamalla "plasma-suihku" -tekniikan korkeissa lämpötiloissa.

10 Lasifilamentteja tai -kuituja samoin kuin näistä kuiduista valmistettuja kudoksia tunnetaan asiakirjasta FR 2 548 658 ja ne sisältävät pääaineosan kalsiumfosfaattia ja vähintään 80 paino-% $\text{CaO} + \text{P}_2\text{O}_5$:ttä ja mahdollisesti epäorgaanisen oksidin kera valittuna ryhmästä alumiinioksidi, piidioksidi, natriumoksidi, rautaoksidi, magnesiumoksidi, kaoliini ja niiden seokset.

15

Joskin nämä lasikuidut biologisesti täydellisesti yhteen osteoblastien kanssa, jotka "tunnistavat" ne hydroksyyliapatiitiksi, ne eivät ol biologisesti hajoavia,

20 joten näistä kuiduista valmistetut kudokset jäävät pysyvästi uudelleenmuotoutuneeseen luukudokseen.

Seuraavassa on kaksi keksinnön mukaista, tällä hetkellä edullista lasikoostumusta.

Koostumus I

25 Tämä koostumus tunnetaan olennaisesti seuraavista aineosistaan, joiden painoprosentuaaliset osuudet ovat: SiO_2 50 %; P_2O_5 6 %; CaO 16 %; Na_2O 20 %; K_2O 5 %; MgO 1 %; Al_2O_3 2 %.

Koostumus II

30 Tämä koostumus tunnetaan olennaisesti seuraavista aineosistaan, joiden painoprosentuaaliset osuudet ovat: SiO_2 50 %; P_2O_5 6 %; CaO 16 %; Na_2O 15 %; K_2O 5 %; MgO 1 %; Al_2O_3 2 %; B_2O_3 5 %

Kummankin koostumuksen jokaisen aineosan painoprosentille sallitaan toleranssi ± 7 %.

35

Biologiselta kannalta kumpikin koostumus toimii samalla tavoin.

5 Koostumukset pienittää filamentteiksi sulattamalla ne upokkaassa, jonka pohjassa on suulake, ja vetämällä sula koostumus suulakkeen läpi. Epäpuhtaus sulkeumien es-
tämiseksi hauteessa ja filamentteissa upokas on valmistettu olennaisesti puhtaasta platinasta.

10 Koostumus I on vedettävissä hyvin helposti filamentteiksi, joskin melko kapealla lämpötila-alueella noin 900 - 1050 °C. Tällä alueella lasimassa on erittäin juoksevaa. Ainoana ongelmana on siten sulahauteen lämpötilan hyvin tarkka säätö.

15 Koostumuksessa II B_2O_3 :n mukanaolo laajentaa lämpötila-alueen, jolla koostumus on vedettävissä filamentteiksi tulematta keraamiseksi, alueeksi 800 - 1050°C. Mutta tällä lämpötila-alueella lasimassa on vieläkin juoksevampaa kuin koostumus I, joten vetonopeus on säädettävä hyvin tarkoin.

20 Koostumuksiin voidaan lisätä peininä pitoisuuksina vähintään hivenmääriä kalsiumfluoridia ja/tai kalsiumfluorifosfaattia katalysoimaan määrättyjä biologisia prosesseja. Näitä fluorideja sisältävät koostumukset sopivat erityisen hyvin hammaskirurgisten istutteen valmistukseen.

25 On suoritettu kokeita in vivo rotilla ja kaniineilla käyttäen koostumuksia I ja II sekä kuitu- että jauhemuodossa koepöytäkirjan mukaisesti, jossa jokaisen eläimen sääriluun luuydinontelo täytettiin kuiduilla ja jauheilla.

30 Määrätyn ajan kuluttua, joka vaihteli 10 vuorokaudesta 7 kuukauteen, osia kokeen kohteena olevasta luusta poistettiin tapetuista eläimistä ja preparoitiin optista mikroskopointia tai pyyhkäisyelektronimikroskopointia ja röntgenmikroanalyysiä varten.

35 Tarkastelussa 10 vuorokauden kuluttua saatujen näytteiden optinen mikroskopointi osoitti, että niissä oli

basofiilista sytoplasmaa sisältäviä soluja siten, että sytoplasma oli tarttunut kuitujen ja hiukkasten pintoihin ja oli muodostamassa luumatriisia. Muunmuassa tämä osoittaa hylkimisen puuttumisen.

5 Myöhemmissä tarkasteluissa 20 ja 30 vuorokauden kuluttua vaikutti siltä, että luumatriisi ympäröi täysin sekä kuidut että hiukkasmuotoisen materiaalin ilman sidekalvoa tai kapselia lasikoostumuksen ja biologisen substraatin välissä. Lisäksi vaikutti siltä, että eräitä soluja, jotka ulkonäöltään muistuttivat primaarisia luusoluja, oli tunkeutunut matriisiin lähelle lasikoostumusta. Tämä osoittaa esteen puuttumisen, joka voisi estää luunkasvun lasikoostumuksen ja biologisen matriisin välissä.

15 30 vuorokauden kuluttua kortikaalinen luuvaurio oli täyttynyt täysin vastamuodostuneella luulla. Luumatriisiin tunkeutuneet lasikoostumuskuidut olivat pysyneet erillään ja näyttivät pyöreiltä histologisissa leikkeissä, tasoina jotka oli otettu kohtisuorassa kuitujen pääakselien suhteen, ja suorakaiteen muotoisilta histologisissa leikkeissä, jotka oli otettu tasoina yhdensuuntaisesti kuitujen pääakselien kanssa.

25 Edelleen 30 vuorokauden kuluttua lasikoostumuskuidut olivat muodostaneet profiililtaan epäsäännöllisiä aggregaatteja, jotka olivat joka tapauksessa tunkeutuneet luumatriisiin ilman sidekalvoja.

30 Jatkossa (2 - 7 kuukauden kuluttua) otetuissa sääriluuleikkeissä ei voitu havaita muutoksia lasikoostumuksissa, mikäli ne olivat tunkeutuneina luumatriisiin. Luun uudellenmuotoutumisen seurauksena tarkastelut 4, 5, 6 ja 7 kuukauden kuluttua osoittivat resorptiokäytäviä, jotka ulottuivat istutemateriaalia ympäröivään luuhun ja jotka paljastivat istutemateriaalin pinnan. Nämä käytävät muodostivat vastaavan määrän alueita, jotka toivotulla tavalla olivat alttiina vaskularisoitumiselle. Yhtä pitkin aikaväleihin suoritettut tarkastelut osoittivat, että lasi-

koostumushiukkasista muodostuneet aggregaatit; luumatriisista irronneet kuidut näyttivät epäsäännöllisiltä ja katkenneilta ja jättimonitumasolut absorboivat niitä jatkuvasti eli ne poistuivat jatkuvasti matriisista.

5 Lasimateriaali, joka ei ollut joutunut kosketukseen osteogeenisten luusolujen kanssa, esim. materiaali, joka oli vaeltanut ulos luukalvosta, näytti olevan tulehduksellisen infiltraatin ympäröimä, joka koostui pääasiassa neutrofiileistä polymorfonukleateista ja jättimonitumasoluista. Tulehduksellisen infiltraatin mukanaolo oli osoituksena verenkierron edullisesta voimistumisesta.

10 Sen lisäksi, että suoritettut kokeet osoittavat keksinnön mukaisten lasikoostumusten pinnan ominaisuudet, ne näyttävät osoittavan koostumusten osteokonduktiiviset ominaisuudet dokumentoituina histologisesti sillä, ette materiaali liitettiin luumatriisiin ilman väliin muodostuvaa sidekudosta edellyttäen, että istutekohdassa oli riittävä määrä osteogeenisen aktiivisuuden suuntaan differentioituneita soluja. Lasikoostumuksesta valmistetuilla kuiduilla ja hiukkasilla, jotka oli sijoitettu luukuoreessa olevaan vauriokohtaan, oli molemmilla tämä ominaisuus. Kuidut, jotka olivat lionneet veressä, muodostivat kolmiulotteisen verkon eli "huovan", jonka kuitujen välissä oli selvästi tyhjiä kohtia siten, että ne muodostivat kokonaisuudessaan laajan pinnan osteogeenisten solujen tarttumiselle. Mutta keksinnön lasikoostumuksesta valmistetut hiukkaset muodostivat kompakteja aggregaatteja jouduttuaan kosketukseen veren kanssa ja vain ulkopinta oli vapaana sitoutumista varten. Niinpä, vaikkakin koostumuksen molempien muotojen eli kuitujen ja hiukkasten pinnan kemialliset ominaisuudet ovat samat, niiden biologinen vaste voi vaihdella fysikaalisista ominaisuuksista kuten muodosta ja koosta riippuen. Kokeissa voitiin yleisesti ottaen todeta, että kuituja oli helpompi käsitellä kuin hiukkasia ja niiden jakauma luuvauriossa oli tasaisempi.

Suoritetuissa kokeissa havaittiin, että luumatrii-
siin liittymisen jälkeen keksinnön lasikoostumuksista val-
mistetut kuidut tai hiukkasaggregaatit eivät enää muut-
tuneet tarkastelussa 7 kuukauteen saakka ja että ne eivät
5 aiheuttaneet minkäänlaisia reaktioita solujen kanssa. Tä-
män voidaan katsoa johtuvan siitä, että liitetty materiaa-
li ei enää ollut kosketuksessa soluvälinesteiden kanssa
tai joka tapauksessa siitä, että solujen välinen virtaus
luussa ei ollut riittävä käynnistämään merkitsevää hajoa-
10 misprosessia.

Luumatriisiin jäänyt piidioksidi ei näyttänyt häi-
ritsevän luutumisprosessia, sillä tarkastuksissa neljän
kuukauden kuluttua voitiin jo havaita resorptiokanavia
luukuorivaurion alueella, joka oli tuolloin korjaantunut
15 täysin. Havaittiin, että osteoklastit aiheuttivat matrii-
sin resorboitumista mutta ne eivät näyttäneet hajottavan
matriisiin liitettyjä kuituja tai hiukkasia, joten niitä
ympäröivän matriisin tultua reabsorboiduksi kokonaisuudes-
saan, lasikoostumus on kanavissa kosketuksessa suoni- ja
20 solukomponenttien kanssa. Kuitujen histologinen ulkonäkö
tässä vaiheessa viittasi fragmentoitumiseen, mikä antaa
aiheen olettaa, että lasikoostumuksen liukenemisprosessi
oli meneillään ja että jättimonitumasolut olivat absor-
boineet fragmentit.

25 Koska luun uudelleenmuotoutuminen muodostuu peräk-
käisestä resorptiosta ja lisäämisestä, lasikoostumuksen
liukeneminen tai sen uudelleenliittyminen vastalisättyyn
matriisiin näyttää johtuvan kahdesta tekijästä:

1) käytävässä tarjolla olevien osteogeenisten solu-
30 jen lukumäärä,

2) lasimateriaalin muoto ja koko;
vaikka kuidut yleisesti ottaen liukenivat useista hiuk-
kasista muodostuneiden aggregaattien pinnoilla oli myös
vastalisättyä materiaalia.

Nämä tulokset ilmeisesti osoittavat, että biologisen vasteen luonteeseen vaikuttavat materiaalin kemiallisten ominaisuuksien lisäksi myös kuitujen ja hiukkasten muoto ja koko ja että kuitujen ja hiukkasten koon tasaisuus on erityisen edullista.

Patenttivaatimukset:

1. Bioaktiivinen lasikoostumus luuistuttteita var-
5 ten, joka seuraavina likimääräisinä painoprosentteina si-
sältää seuraavia oksideja: SiO_2 40 - 55 %; P_2O_5 4 - 8 %;
 CaO (MgO) 20 - 40 %; Na_2O ja/tai K_2O 30 %:iin saakka,
t u n n e t t u siitä, että estävinä oksideina sisältää
painoprosentuaalisina kokonaislukuina imaistuna 2 - 9 %
10 K_2O :ta ja Al_2O_3 :a ja Al_2O_3 :n prosentuaalinen pitoisuus on
0,5 - 2,5 %, jolloin koostumuksen sulahauteesta voidaan
vetää filamentteja tai kuituja.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen lasikoostumus,
t u n n e t t u siitä, että painoprosentteina muodostuu
15 seuraavista aineosista: SiO_2 50 %; P_2O_5 6 % CaO 16 %; Na_2O
20 %; K_2O 5 %; MgO 1 %; Al_2O_3 2 %, jolloin jokaisen aine-
osa prosenttiarvotoleranssi on ± 7 %.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen lasikoostumus,
t u n n e t t u siitä, että se painoprosentteina muodos-
20 tuu olennaisesti seuraavista aineosista: SiO_2 50 %; P_2O_5
6 %; CaO 16 %; Na_2O 15 %; K_2O 5 %; MgO 1 %; Al_2O_3 2 %;
 B_2O_3 5 %, jolloin jokaisen aineosan prosenttiarvotoleranssi
on ± 7 %

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen lasi-
25 koostumus, t u n n e t t u siitä, että se myös sisältää
hivenmääriä kalsiumfluoridia ja/tai kalsiumfluorifos-
faattia.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukaisen lasi-
koostumuksen käyttö luuistuttteiden tai niiden osien val-
30 mistamiseksi.

6. Filamentteja, t u n n e t t u siitä, että ne on
valmistettu vetämällä jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4
mukaisesta lasikoostumuksesta.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukaisia filamentteja, t u n n e t t u siitä, että niiden halkaisija on välillä 10 ja 50 mikronia.

5 8. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukaisten useiden filamenttien muodostama kimppu istutettavaksi vaurioituneeseen luuhun.

9. Kudos, erityisesti verkko tai harsokangas, t u n n e t t u siitä, että se on valmistettu patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukaisista filamenteista luuvaurion korjaamiseksi.

10 10. Huopa tai "pumpuli", t u n n e t t u siitä, että se on valmistettu patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukaisista filamenteista luuvaurion korjaamiseksi.

11. Hiukkasmuotoinen tuote, t u n n e t t u siitä, 15 että se on valmistettu patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukaisista filamenteista istutettavaksi vaurioituneeseen luuhun tai käytettäväksi luuistutteina käytettävien tuotteiden valmistamiseksi.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen hiukkasmuotoinen tuote, t u n n e t t u siitä, että se muodostuu paloista tai pienistä lieriöistä, jotka on valmistettu filamentteja repimällä.

13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen hiukkasmuotoinen tuote, t u n n e t t u siitä, että se muodostuu jauheesta, joka on valmistettu filamentteja jauhamalla.

14. Pysyvä, biologisesti yhteensopivasta materiaalista valmistettu kiintokappaleen muotoinen luuproteesi, t u n n e t t u siitä, että kappaleen pinta on ainakin osaksi pinnoitettu kerroksella, joka on valmistettu levittämällä jonkin patenttivaatimuksen 11 - 13 mukaista hiukkasmuotoista tuotetta.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen proteesi, t u n n e t t u siitä, että pinnoittava kerros on valmistettu levittämällä hiukkasmuotoinen tuote "plasma-suihku" -tekniikan avulla.

16. Menetelmä filamenttien valmistamiseksi bio-
aktiivisesta lasikoostumuksesta luunistutetta varten
vetämällä sula koostumus suulakkeen läpi sulahauteesta,
t u n n e t t u siitä, että käytetään jonkin patenttivaat-
5 timuksen 1 - 3 mukaista lasikoostumusta.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että sulahaude on olennaisesti
puhtaasta platinasta valmistetussa upokkaassa.

Patentkrav:

1. Bioaktiv, glasartad komposition för benimplantation och inkluderande nedanstående, ungefärliga procenttal per vikt av följande oxider: SiO_2 från 40 till 55 %, P_2O_5 från 4 till 8 %; CaO (MgO) från 20 till 40 %; Na_2O och/eller K_2O upp till 30 %, k ä n n e t e c k n a d därav, att den som antikeramikbildande oxider inkluderar en total vikt-% mellan 2 och 9 % K_2O och Al_2O_3 , vari den procentuella andelen Al_2O_3 utgör 0,5 - 2,5 %, varvid kompositionen kan dragas till filament eller fibrer från ett fusionsbad.

2. Glasartad komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller följande beståndsdelar i vikt-%, SiO_2 50 %; P_2O_5 6 %; CaO 16 %; Na_2O 20 %; K_2O 5 %; MgO 1 %; Al_2O_3 2 %, varvid toleransen i procenttalet för varje beståndsdel är ± 7 %.

3. Glasartad komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den väsentligen har följande beståndsdelar i vikt-%; SiO_2 50 %; P_2O_5 6 %; CaO 16 %; Na_2O 15 %; K_2O 5 %; MgO 1 %; Al_2O_3 2 %; B_2O_3 5 %, varvid toleransen i procenttalet för varje beståndsdel är ± 7 %.

4. Glasartad komposition enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att den även innehåller åtminstone spår av kalciumfluorid och/eller kalciumfluorfosfat.

5. Användningen av en glasartad komposition enligt något av patentkraven 1 - 4 för bildande av benimplantat eller delar därav.

6. Filament, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de bildats genom dragning av en glasartad komposition enligt något av patentkraven 1 - 4.

7. Filament enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a d e därav, att deras diameter ligger mellan 10 och 50 mikron.

8. Knippe som bildas av ett flertal filament enligt patentkravet 6 eller 7 för implantation i en benskada.

9. Tyg, speciellt ett nät eller gasvävnad, k ä n n e t e c k n a t därav, att det bildats av filament enligt patentkravet 6 eller 7 för reparation av en bende-
5 efekt.

10. Filt eller "förbandsbomull", k ä n n e t e c k n a d därav, att den bildats av filament enligt patentkravet 6 eller 7 för reparation av en bende-
10 defekt.

11. Partikelformad produkt, k ä n n e t e c k n a d därav, att den framställts av filament enligt patentkravet 6 eller 7 för implantering i en bende-
15 defekt eller för användning vid framställningen av produkter för benimplantat.

12. Partikelformad produkt enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a d därav, att den består av bitar
20 eller små cylindrar, vilka bildats vid rivning av filamenten.

13. Partikelformad produkt enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a d därav, att den föreligger i form
25 av ett pulver som bildats vid malning av filamenten.

14. Permanent benprotes, vilken bildats av en fast kropp av biokombinerbart material, k ä n n e t e c k n a d därav, att ytan av kroppen är åtminstone partiellt
30 belagd med ett skikt, vilket åstadkommits genom anbringande av en partikelformad produkt enligt något av patentkraven 11 - 13.

15. Protes enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a d därav, att beläggningsskiktet bildats genom
35 anbringande av den partikelformade produkten genom "plasmasprut"-teknik.

16. Förfarande för framställning av filament ur en bioaktiv, glasartad komposition för benimplantation genom dragande av den smälta kompositionen genom ett munstycke
40 från ett fusionsbad, k ä n n e t e c k n a t därav, att

man använder en glasartad komposition enligt något av patentkraven 1 - 3.

17. Förfarande enligt patentkravet 16, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att en degel av väsentligen ren pla-
5 tina utnyttjas för hållande av fusionsbadet.